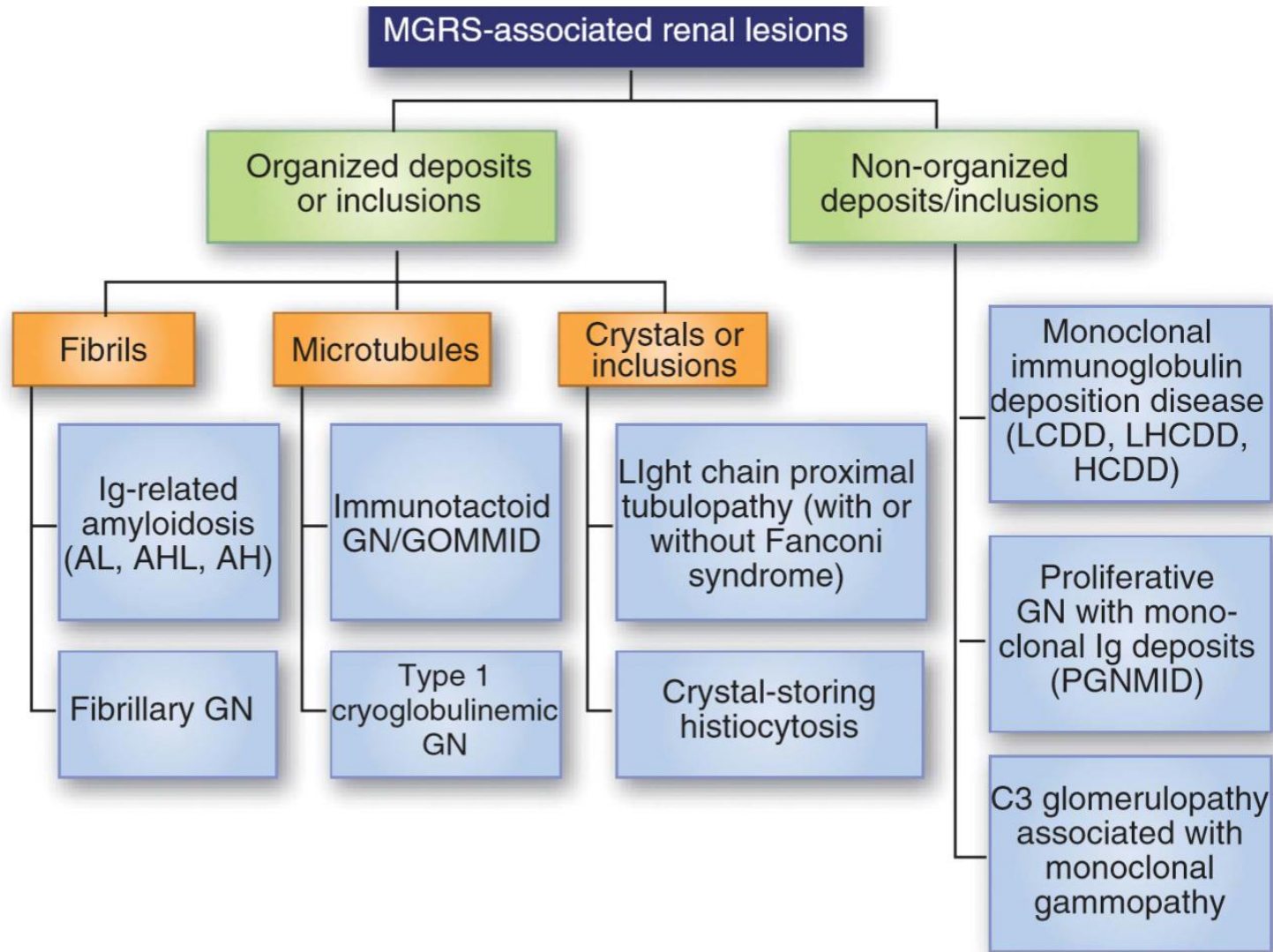


LE LESIONI RENALI DA DEPOSITI ORGANIZZATI NELLA M.G.R.S.

Dott. L. Besso
AOU Città della Salute e della Scienza
S.C. Nefrologia Dialisi e Trapianto
Direttore Prof. L. Biancone



- Malattia renale come conseguenza di una patologia proliferativa B-linfocitaria monoclonale già nota
 - Malattia renale come manifestazione iniziale di una malattia ematologica sottostante
-

Classificazione delle lesioni renali associate alle gammopatie monoclonali

Possiamo classificare le lesioni

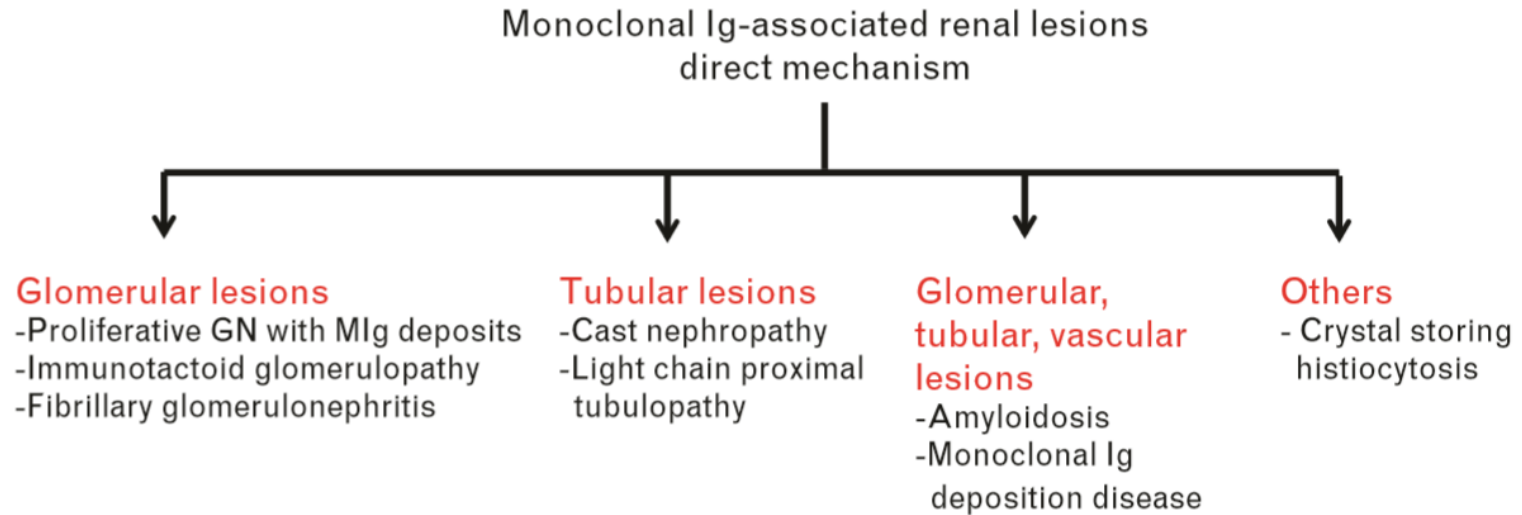
✓ Sulla base dell'aspetto morfologico in M.E. e le divideremo in:

- Forme a depositi o inclusi organizzati
- Forme a depositi o inclusi non organizzati

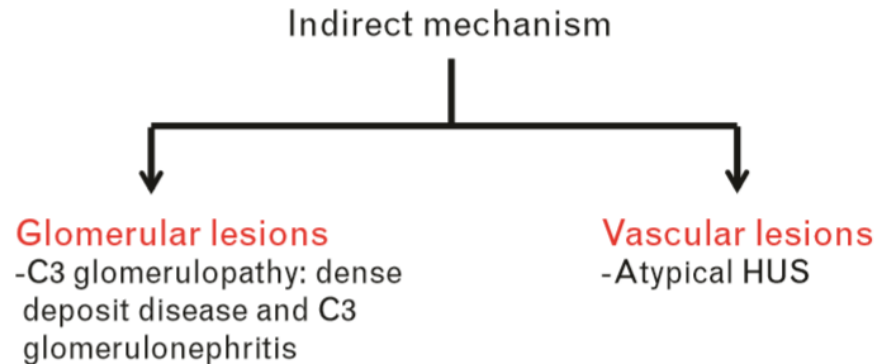
oppure


✓ Sulla base del meccanismo di danno diretto o indiretto e più nel dettaglio riguardo alle zone del nefrone coinvolte

(a)



(b)

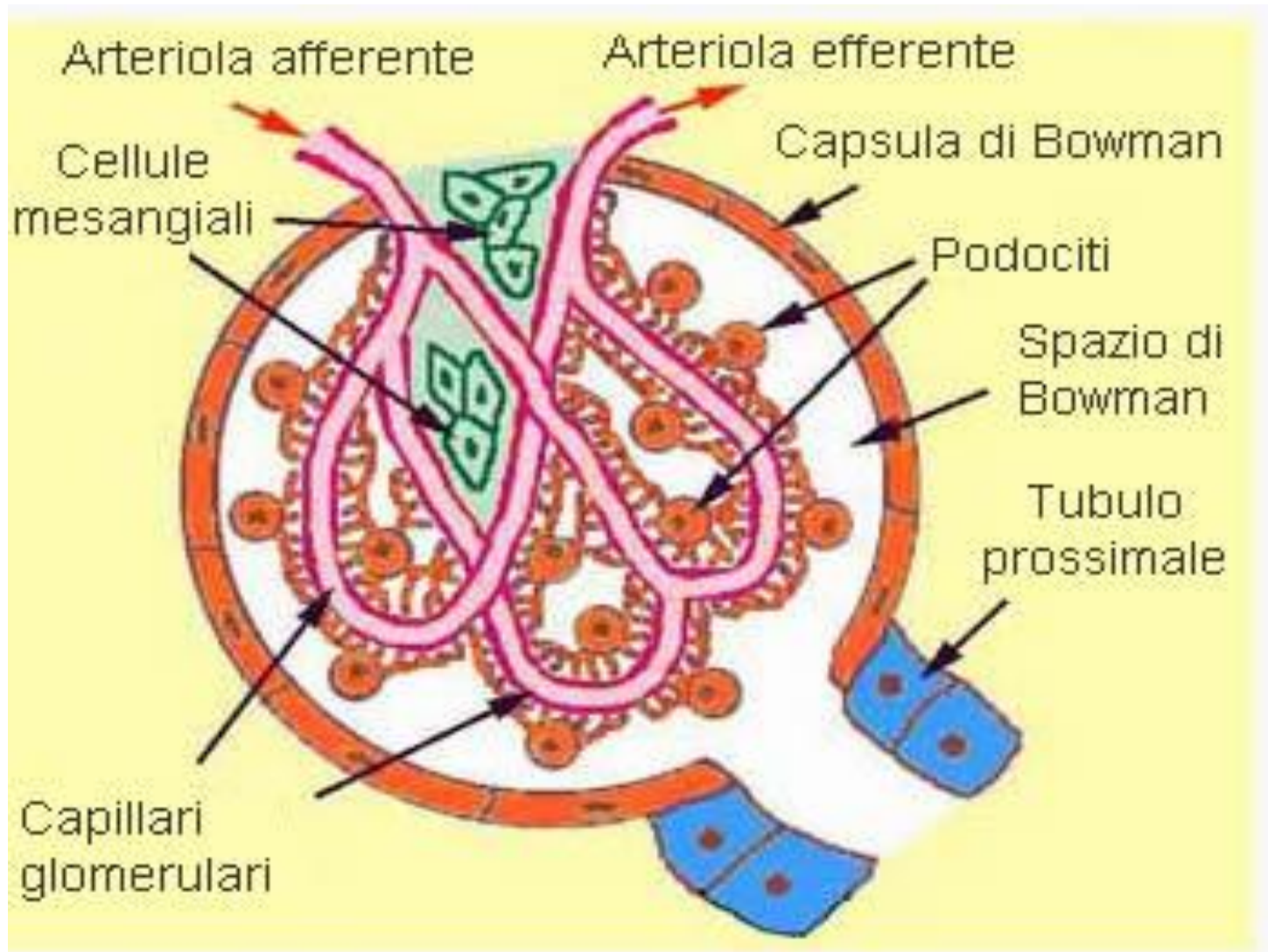




Appare chiaro, da qualunque parte lo si voglia guardare, come il fulcro diagnostico di queste forme sia la

BIOPSIA RENALE

STRUTTURA DEL GLOMERULO



Forme a depositi organizzati

1. Fibrille

- Amilodosi AL, AHL, AH
- GN fibrillare

2. Microtubuli

- GN immunotattoide/GN a depositi organizzati microtubulari di Ig monoclonali
- Crioglobulinemia tipo I

3. Cristalli o inclusi

- Tubulopatia prossimale da catene leggere (Sindrome di Fanconi)
 - Istiocitosi con depositi cristalliformi
-

Forme a depositi organizzati

1. Fibrille

- Amilodosi AL, AHL, AH
- GN fibrillare

2. Microtubuli

- GN immunotattoide/GN a depositi organizzati microtubulari di Ig monoclonali
- Crioglobulinemia tipo I

3. Cristalli o inclusi

- Tubulopatia prossimale da catene leggere (Sindrome di Fanconi)
 - Istiocitosi con depositi cristalliformi
-

Forme a depositi organizzati

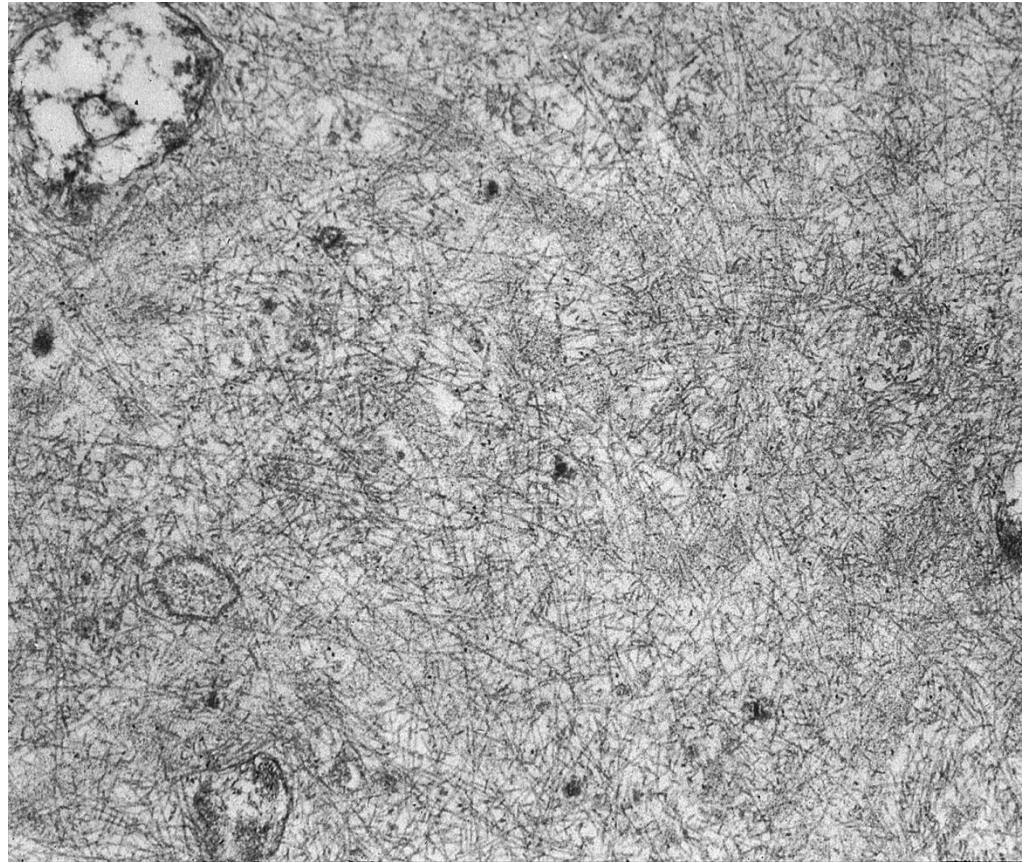
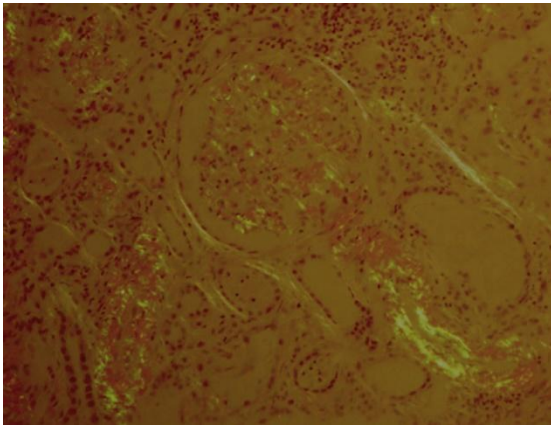
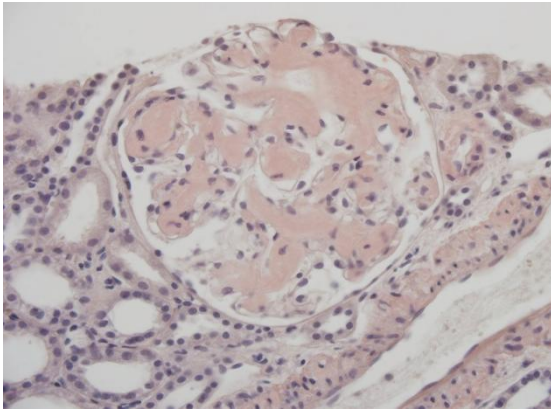
Amiloidosi AL, AHL, AH, Ig correlata

- ✓ Immunofluorescenza:
 - AL: da catene leggere, kappa:lambda= 1:3
 - AHL: mista da catene leggere + catene pesanti, per lo più lambda+gamma (IgG λ)
 - AH: da catene pesanti, per lo più gamma, con assenza di catene leggere
 - ✓ Elemento fondamentale: positività alla colorazione con rosso Congo e birifrangenza verde mela all'osservazione con luce polarizzata. Nelle M.G.R.S questo è tipico solo dell'amiloidosi.
 - ✓ Le amiloidosi sopra descritte costituiscono >80% delle amiloidosi negli Stati Uniti.
 - ✓ In microscopia ottica si rileva come deposito extracellulare eosinofilo, PAS negativo o debolmente positivo. Attenzione poiché piccoli depositi possono sfuggire e la colorazione rosso Congo dovrebbe essere effettuata ogni volta per confermarne o escluderne la presenza.
-

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata

- ✓ In microscopia elettronica:
 - Deposito di tipo fibrillare a disposizione casuale, di spessore tra 7 e 14 nm
 - Le fibrille si possono trovare in mesangio, membrane basali glomerulari e tubulari, vasi, interstizio
 - Aspetto peculiare è la formazione di «spicule» per fibrille parallele poste perpendicolarmente alla MB in sede subepiteliale
 - ✓ Per lo più i depositi sono glomerulari e vascolari, interstiziali nel 50% circa dei casi. Esistono forme con depositi esclusivamente vascolari.
 - ✓ Proteomica: microdissezione laser e successiva spettrometria di massa per individuare le proteine costituenti. Da utilizzare nei casi dubbi. Sensibilità e specificità migliori dell'IF.
-



Amiloidosi AL con colorazione rosso Congo all'interno di glomerulo, arteriole e arterie. Birifrangenza verde mela alla luce polarizzata dei depositi di amiloide nel glomerulo e nelle arterie. Alla microscopia elettronica, Amiloidosi AL appare come fibrille sottili orientate casualmente, da 10 a 12 nm di diametro, con sfondo flocculante

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata

- ✓ Si tratta senza dubbio della forma di M.G.R.S. più frequente
 - ✓ La presentazione renale include proteinuria, più frequentemente sindrome nefrosica, malattia renale cronica. Ematuria non comune.
 - ✓ Circa il 95-98% dei pazienti ha una proteina monoclonale rintracciabile all'immunofissazione sierica o urinaria, o un rapporto anormale tra le catene leggere libere sieriche. Di solito una biopsia osteo-midollare è in grado di diagnosticare anche i pochi che non presentano CM periferiche.
 - ✓ I reni sono solitamente normali o ingranditi alla diagnostica ecotomografica
-

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata

- Le fibrille sono costituite da frammenti della porzione variabile delle catene leggere monoclonali
 - Catene λ più nefrotossiche delle k
 - Amiliodogenicità delle catene leggere:
 - ✓ Fattori innati relativi alla catena leggera
 - ✓ Metabolismo nei macrofagi -> frammenti pre-amiloidotici: questi frammenti hanno caratteristiche biochimiche alterate che li portano a formare le fibrille amiliodi, oppure a sviluppare una malattia da catene leggere
 - ✓ Nel rene reindirizzamento metabolico delle cellule mesangiali che captano queste catene
 - ✓ Nel siero le fibrille si legano alla SAP e si ritrovano insieme nei depositi
-

IL DANNO GLOMERULARE DA PARAPROTEINE

UNA MALATTIA MESANGIALE

LE CATENE LEGGERE INDUCONO UNA TRASFORMAZIONE FENOTIPICA DELLA CELLULA MESANGIALE

INTERAZIONE CON LA CELLULA MESANGIALE (FENOTIPO MUSCOLARE LISCIO)

ALTERAZIONE CITOSCHELETRO E STIMOLO MITOGENO

PRODUZIONE DI FATTORI DI CRESCITA (PDGF, TGF β)

AUMENTATA SINTESI MATRICE

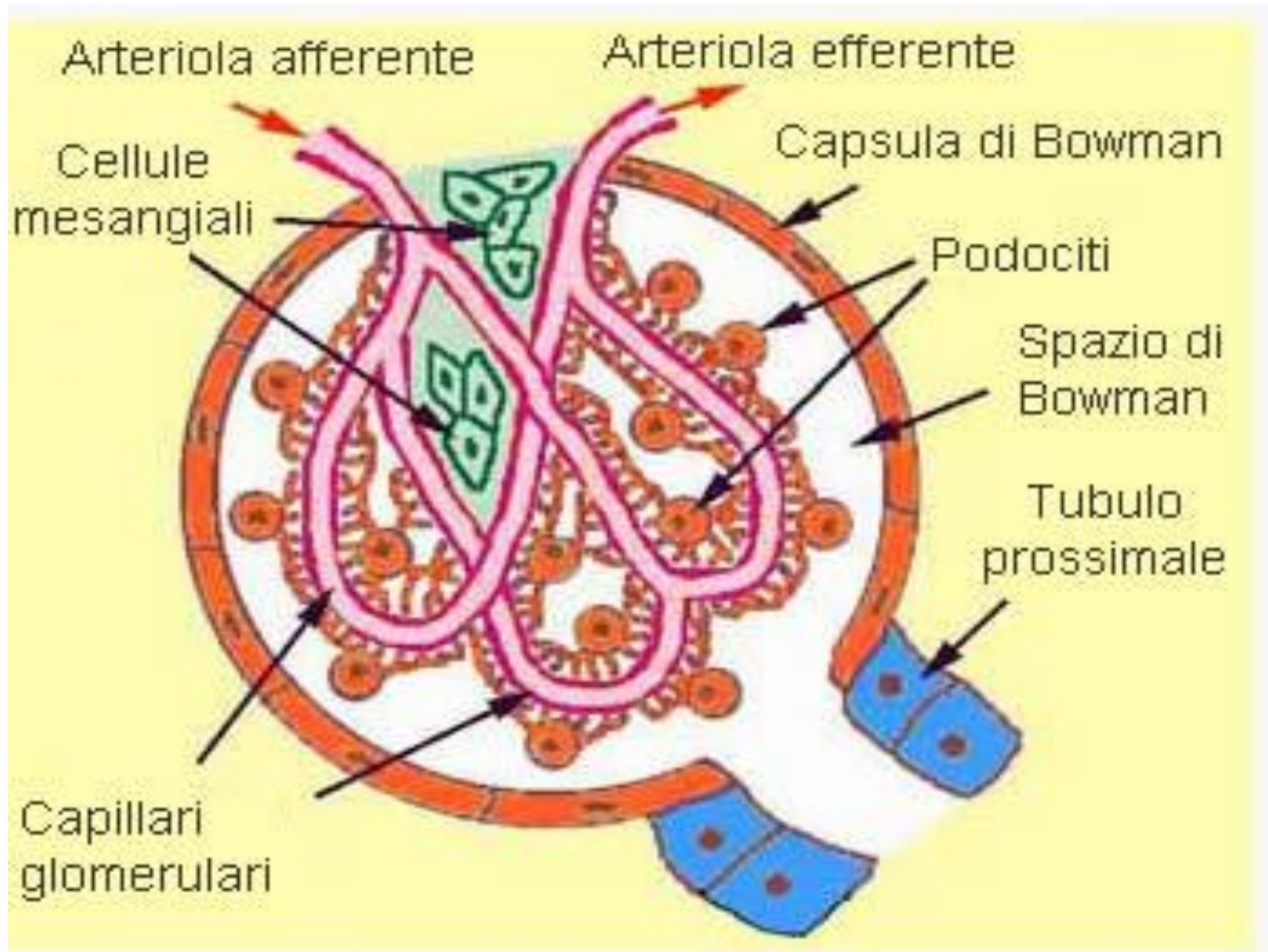
TRASFORMAZIONE FENOTIPICA MIOFIBROBLASTICA

TRASFORMAZIONE FENOTIPICA MACROFAGICA

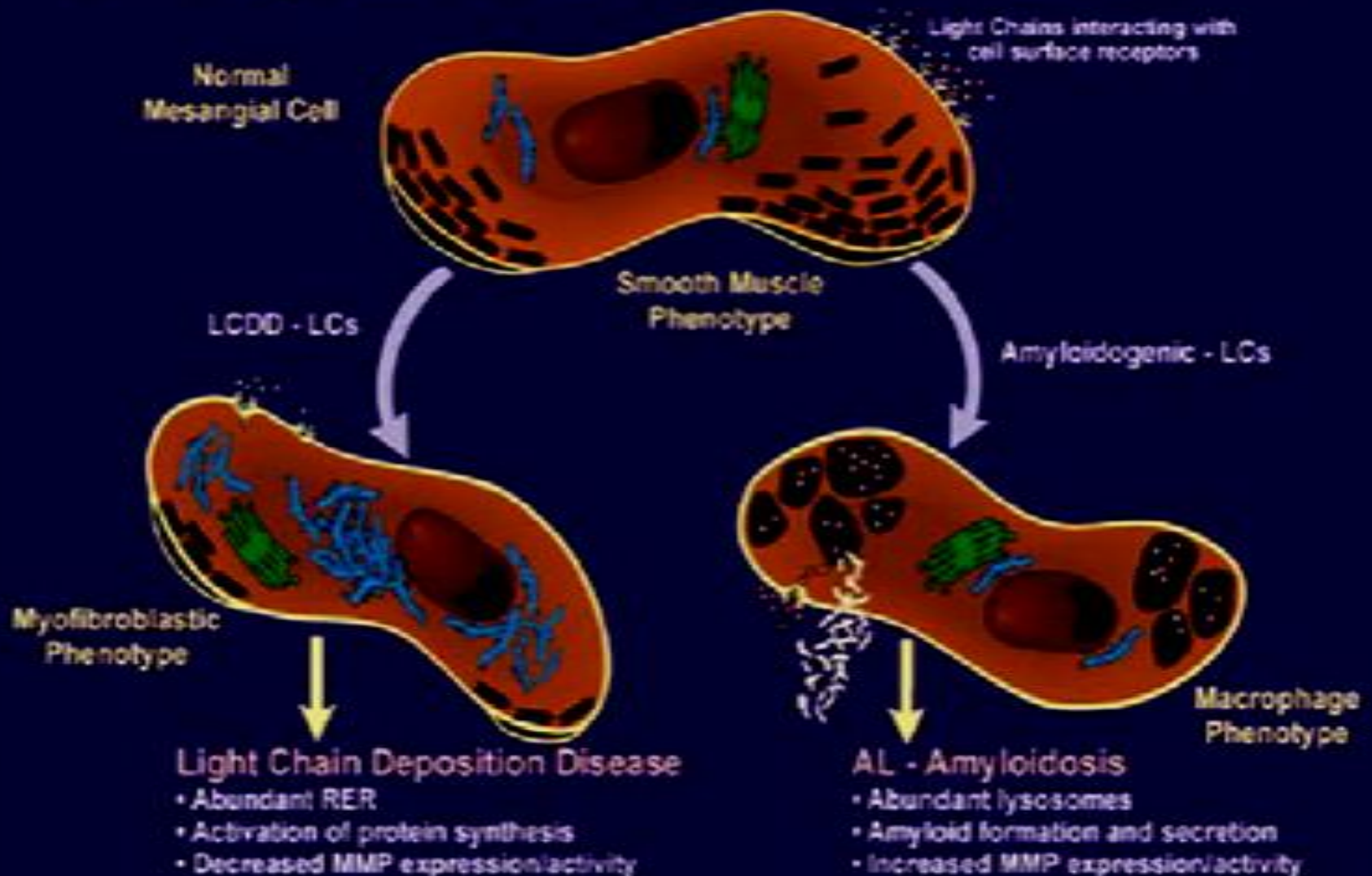
DEPOSIZIONE DI FLC NON
METABOLIZZATE, PREVALENTEMENTE K:
MALATTIA DA CATENE LEGGERE

DEPOSIZIONE DI FIBRILLE
ORGANIZZATE, PREVALENTEMENTE λ :
AMILOIDOSI

STRUTTURA DEL GLOMERULO

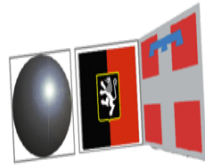


Mesangial Cell Phenotypic Transformations



Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata - Terapia



Rete Interregionale del Piemonte e della Valle d'Aosta

Malattie Rare



Région Autonome
Vallée d'Aoste
Regione Autonoma
Valle d'Aosta

AMILOIDOSI PRIMITIVE E FAMILIARI

(codice di esenzione RCG 130):

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata - Terapia

1. Eliminare il clone amiloidogeno
2. Impedire la deposizione
3. Favorire o accelerare la rimozione dei depositi

Eliminare il clone amiloidogeno: è l'attuale terapia di riferimento.

- ✓ La difficoltà può stare nello stabilire la risposta ematologica (FLC più sensibili e specifiche): normalizzazione dopo autotrapianto (ASCT) correla con migliore risposta d'organo e miglioramento della sopravvivenza globale
- ✓ Modulazione sulla base della stadiazione proposta dalla Mayo Clinic:
 - I: NTproBNP e Troponina T nella norma
 - II: NTproBNP o Troponina T aumentati
 - III: NTproBNP e Troponina T entrambi aumentati
(Problema dei valori di riferimento in caso di insufficienza renale)
- ✓ La stadiazione si basa sul grado di coinvolgimento cardiaco. Aggiunto anche il livello di FLC.

Più è severo il coinvolgimento cardiaco, più deve essere veloce la risposta.

Stratificazione del rischio [12,13]

Basso rischio

Devono essere soddisfatte tutte le seguenti condizioni:

- età ≤ 65 anni,
- cTnT (o cTnI) e NT-proBNP all'interno dei limiti di riferimento,
- frazione d'eiezione $>45\%$,
- pressione arteriosa sistolica in ortostatismo >90 mmHg,
- DLCO $>50\%$,
- ECOG performance status* <3 ,
- velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) >50 mL/min

Rischio intermedio

Tutti i pazienti che non possono essere considerati a rischio basso o alto.

Alto rischio

E' sufficiente che sia soddisfatta una delle seguenti condizioni:

- cTnI >0.1 ng/mL (o cTnT >0.035 ng/mL) e NT-proBNP > 332 ng/L*,
- ECOG performance status* ≥ 3 , purché non sia determinato da interessamento del sistema nervoso periferico.

– ECOG performance status secondo Oken MM et al, 1982 [10].

Grado	ECOG
0	Completamente attivo, in grado di eseguire senza restrizioni tutte le prestazioni pre-malattia.
1	Restrizioni nelle attività fisicamente faticose, ma deambulante e in grado di svolgere lavoro leggero o di natura sedentaria (ad esempio lavori leggeri di casa, lavoro d'ufficio).
2	Deambulante e in grado di aver cura della propria persona, ma incapace di svolgere qualsiasi attività lavorativa; in piedi e in giro per oltre il 50% delle ore di veglia.
3	Solo parzialmente in grado di aver cura della propria persona; costretto a letto o sulla sedia più del 50% delle ore di veglia.
4	Completamente disabile. Non in grado di aver cura della propria persona. Totalmente costretto a letto o in poltrona.
5	Morto.

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata – Terapia

Eliminazione dei depositi: NOVITA'

Richards et al. N.Engl.J.Med 2015;373:1106-14

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Studio di fase I

- Il farmaco CPHPC depleta la SAP dal plasma ma non dai depositi tissutali
 - Gli anticorpi anti-SAP nel topo sono in grado, via attivazione del complemento, di avviare una rapida clearance dell'amiloide dai tessuti per mezzo di cellule giganti multinucleate di derivazione macrofagica
 - Lo studio ha reclutato 15 pazienti con amiloidosi sistemica di tipi differenti, senza interessamento cardiaco
 - Prima infusione di CPHPC e poi un anticorpo monoclonale IgG1 anti-S.A.P. totalmente umanizzato
-

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata – Terapia

Eliminazione dei depositi: NOVITA'

Richards et al. N.Engl.J.Med 2015;373:1106-14

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

- Per valutare l'efficacia della terapia è stata utilizzata la scintigrafia total body I¹²³-SAP oltre a misurazioni dell'espansione del volume extracellulare su fegati, milza e reni con la RM. Inoltre elastografia epatica
 - Sono state usate diverse dosi di anticorpo per valutare quelle efficaci
 - Dopo 42 gg dal trattamento con l'anticorpo risultati significativi sulla riduzione della massa di amiloide nella maggior parte dei pazienti. Non effetti collaterali significativi
 - Dal momento che la SAP è presente in tutte le amiloidosi, il trattamento è applicabile in tutte le forme
 - Il programma successivo sarà di includere anche i pazienti con amiloidosi cardiaca e renali significative.
-

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata – Terapia

Eliminazione dei depositi: NOVITA'

Richards et al. N.Engl.J.Med 2015;373:1106-14

Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component

Critiche:

- Non sappiamo se eliminare i depositi sia utile a far guarire la malattia
 - Nell'amiloidosi AL è più probabile che i sintomi siano dovuti alle catene leggere alterate piuttosto che alle fibrille depositate
 - Se in un paziente si verifica una risposta ematologica completa il corpo è in grado di eliminare l'amiloide AL. Gli anticorpi accelerano solo l'eliminazione
 - Il primo obiettivo dovrebbe essere quello di eliminare i precursori. Inoltre sarebbe ideale prevenire l'evoluzione della malattia conoscendo in anticipo, con l'utilizzo di biomarker e dei geni associati con la malattia, chi è candidato ad ammalarsi
-

Forme a depositi organizzati

Amiloidosi Ig correlata

ATTENZIONE:

- ✓ Il fatto di identificare depositi di amiloide in presenza di una gammopatia monoclonale non significa che si tratti di una forma AL.
 - ✓ È necessario sempre tipizzare l'amiloide.
 - ✓ In uno studio (Lachmann et al.; N. Engl. J. Med. 2002) in cui sono state rivedute le diagnosi di 350 amiloidosi definite AL, il 10% circa aveva una amiloidosi ereditaria.
 - ✓ Non tutti i pazienti con malattia renale e gammopatia monoclonale hanno l'amiloidosi AL: la MGUS è presente in circa il 3% dei soggetti sani oltre i 50 anni e nel 5% di quelli oltre i 70 anni. In questi si possono riscontrare altre nefropatie non necessariamente correlate (anche se sarà da valutare un eventuale legame patogenetico, ndr).
-

Forme a depositi organizzati

1. Fibrille

- Amilodosi AL, AHL, AH
- GN fibrillare

2. Microtubuli

- GN immunotattoide/GN a depositi organizzati microtubulari di Ig monoclonali
- Crioglobulinemia tipo I

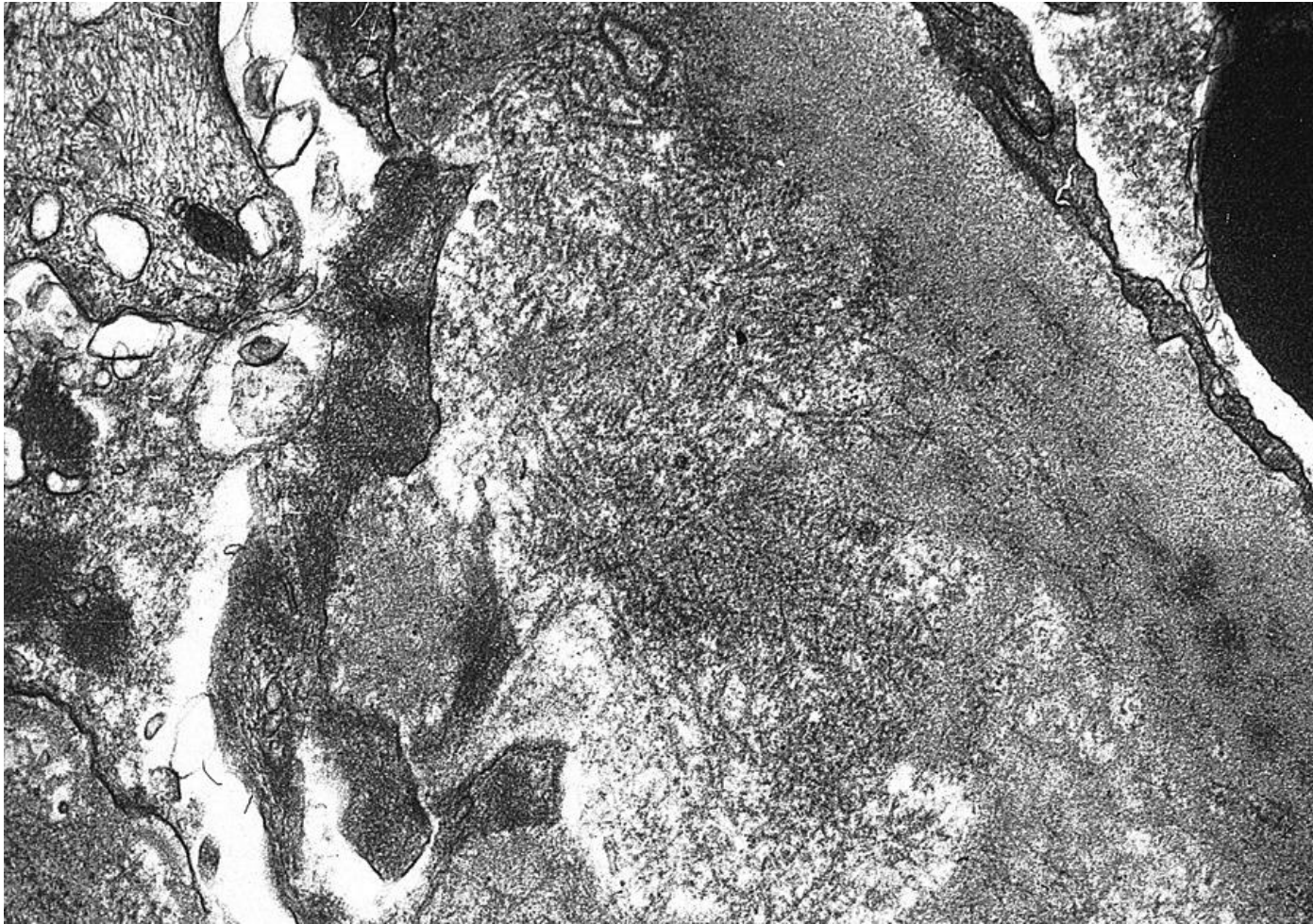
3. Cristalli o inclusi

- Tubulopatia prossimale da catene leggere (Sindrome di Fanconi)
 - Istiocitosi con depositi cristalliformi
-

Forme a depositi organizzati

GN fibrillare (GNF)

- ✓ La maggior parte delle GNF hanno depositi glomerulari di Ig policlonali non associati a paraproteina circolante
 - ✓ Una quota, stimabile su casistiche limitate intorno al 10-15%, è invece associata a proteine monoclonali e fa parte delle MGRS
 - ✓ In M.O.: aspetti membrano-proliferativi o proliferativi mesangiali associati a depositi glomerulari rosso Congo negativi. Vasi di solito non coinvolti. MB tubulari coinvolte
 - ✓ Quadro ultrastrutturale: fibrille ad orientamento casuale di 9-26 nm di diametri (prevalenti 16-24 nm), non disposizione a spicule
-



Le fibrille nella glomerulonefrite fibrillare sono disposte casualmente e hanno un diametro di 12-22 nm

Forme a depositi organizzati

GN fibrillare (GNF)

- ✓ La presentazione clinica si sovrappone a quella della glomerulopatia immunotattoide: prevalente sindrome nefrosica, microematuria, insufficienza renale, ipertensione
 - ✓ Entrambe possono precedere il riscontro di malattie oncoematologiche
 - ✓ Circa il 50% dei pazienti arriva alla dialisi tra 2 e 6 anni dalla diagnosi
 - ✓ Si distingue dalla glomerulopatia immunotattoide per l'aspetto in microscopia elettronica
 - ✓ Non c'è una terapia che si sia dimostrata efficace, salvo nei casi di risposta della malattia oncoematologica sottostante
 - ✓ Il Rituximab è stato indicato da alcuni come efficace nell'indurre una remissione completa o parziale
-

Forme a depositi organizzati

1. Fibrille

- Amilodosi AL, AHL, AH
- GN fibrillare

2. Microtubuli

- GN immunotattoide/GN a depositi organizzati microtubulari di Ig monoclonali
- Crioglobulinemia tipo I

3. Cristalli o inclusi

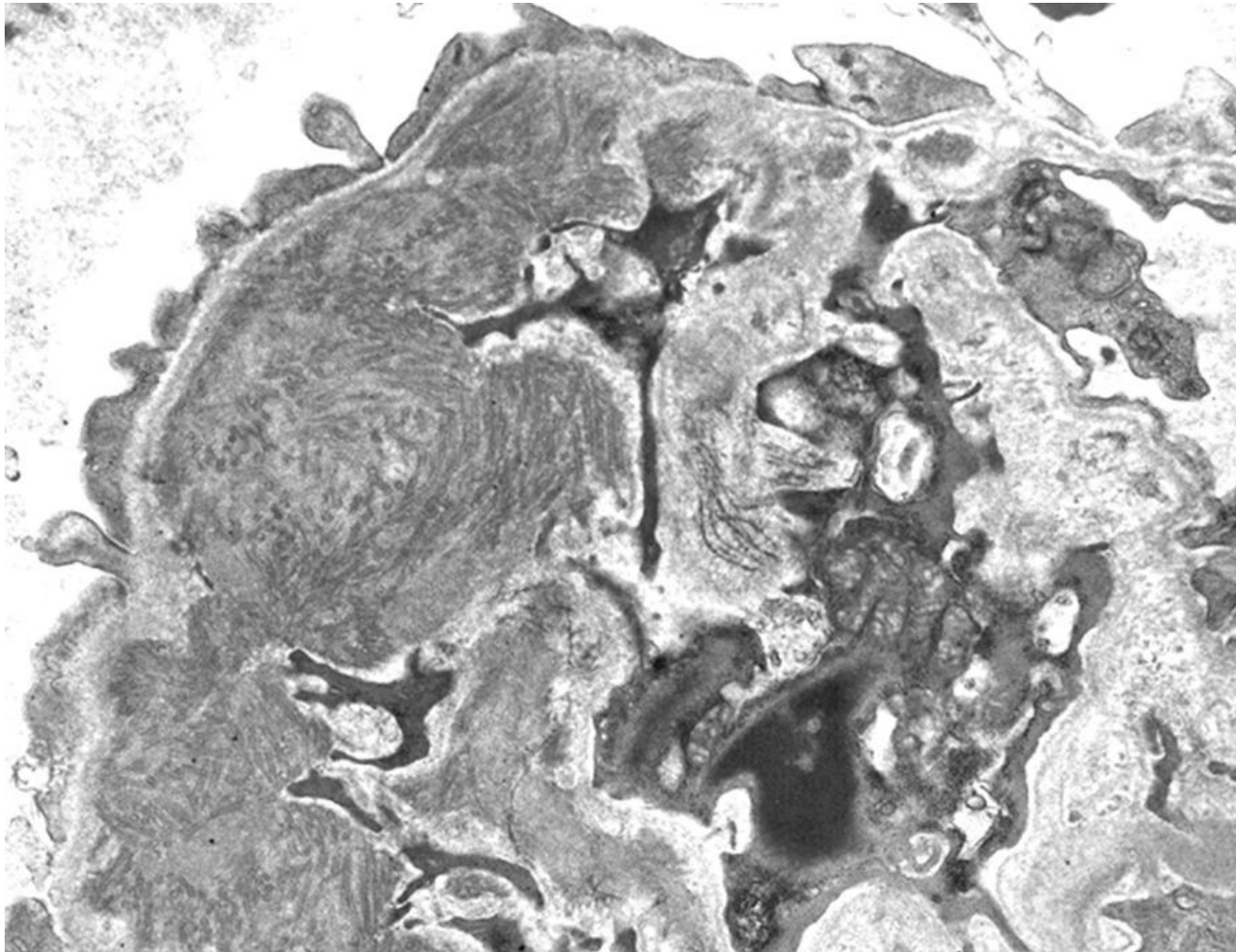
- Tubulopatia prossimale da catene leggere (Sindrome di Fanconi)
 - Istiocitosi con depositi cristalliformi
-

Forme a depositi organizzati

GN immunotattoide

Denominata anche GOMMID (acronimo di Glomerulonephritis with organized micro-tubular monoclonal Ig deposits)

- ✓ Distinzione ultrastrutturale: gruppi di microtubuli disposti parallelamente a disposizione focale, con diametro 10-60 nm, decisamente superiore a quello delle fibrille amiloidi o delle fibrillari
 - ✓ In M.O. aspetti di tipo membranoso o membranoproliferativo
 - ✓ Associata con leucemia linfatica cronica o linfoma linfocitico a piccole cellule in oltre il 50% dei casi. Più rara la sola presenza di un clone di basso grado plasmacellulare
 - ✓ Necessario, in caso di diagnosi occasionale, ricercare attentamente una popolazione monoclonale
-



Glomerulonefrite immunotattoide con depositi organizzati in matrici parallele e con substrutture microtubulari, del diametro trasversale di circa 35 nm

Fogo, *American Journal of Kidney Diseases* (2015)

Forme a depositi organizzati

GN immunotattoide

Non c'è una terapia codificata

- Se presente leucemia linfatica cronica (LLC) indicazione a trattare la malattia di base
 - Negli altri casi proposto (Ferland et al, Blood 2013) un trattamento adattato da quello della LLC. In caso di IRC significativa, utilizzo di steroide + Ciclofosfamide e/o Bendamustina con eventuale aggiunta di Rituximab se LLC evidente
 - Nei pazienti con sola gammopatia da considerare terapia a base di Bortezomib
-

Forme a depositi organizzati

1. Fibrille

- Amilodosi AL, AHL, AH
- GN fibrillare

2. Microtubuli

- GN immunotattoide/GN a depositi organizzati microtubulari di Ig monoclonali
- Crioglobulinemia tipo I

3. Cristalli o inclusi

- Tubulopatia prossimale da catene leggere (Sindrome di Fanconi)
 - Istiocitosi con depositi cristalliformi
-

Forme a depositi organizzati

Crioglobulinemia tipo I (CGI)

- ✓ Classificazione di Brouet (analisi immunologica):
 - Ig monoclonale isolata (IgG o IgM, meno IgA o catene leggere)
 - 5-25% delle forme crioglobulinemiche
 - Associazione tipica con M. di Waldenström o mieloma multiplo.
 - ✓ La maggior parte dei pazienti sono asintomatici.
 - ✓ La CGI induce iperviscosità e/o trombosi, in alcuni casi vasculite innescata da deposizione di immunocomplessi.
 - ✓ Per lo più interessamento di cute, rene e midollo osseo.
 - ✓ Sintomi e segni: fenomeno di Raynaud, ischemia delle dita, livido, porpora, possibile progressione verso la gangrena. Interessamento neurologico da iperviscosità (alterazioni visive, cefalea, diplopia).
 - ✓ L'epidemiologia è direttamente correlata alla malattia linfoproliferativa sottostante.
-

Forme a depositi organizzati

Crioglobulinemia tipo I (CGI)

✓ Diagnosi:

- tipizzazione delle crioglobuline associata a segni e sintomi caratteristici
- Istologia
- Sospetto se criocrito $>1\%$ in più determinazioni.

Attenzione: se il sospetto di crioglobulinemia è fondato, è necessario insistere con la ricerca, poiché raccolta e conservazione del campione potrebbero non essere state corrette.

✓ Il riscontro di crioglobulinemia tipo I deve sempre indurre alla ricerca di una malattia linfoproliferativa:

- Biopsia osteo-midollare
- Valutazione presenza di linfadenomegalia

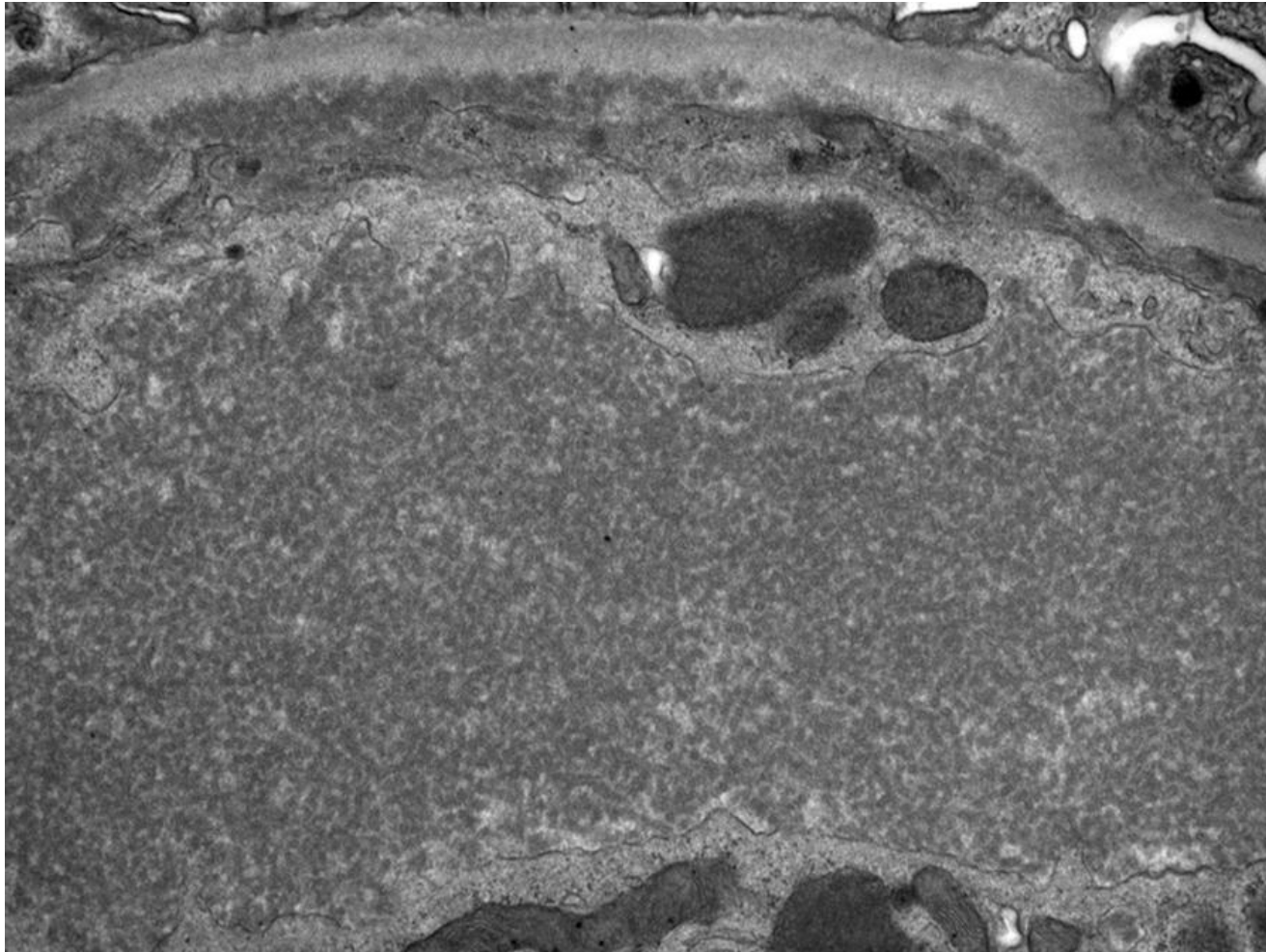
✓ Trattamento: quello della malattia di base.

✓ Prognosi: malattia di base

Forme a depositi organizzati

Crioglobulinemia tipo I (CGI)

- ✓ In genere da origine a glomerulopatie non infiammatorie, con lesioni trombotiche e/o ischemiche, meno frequenti vere e proprie glomerulonefriti.
 - ✓ Il coinvolgimento glomerulare è rilevabile nel 30% dei pazienti che presentano la malattia:
 - Pattern membranoproliferativo o proliferativo endocapillare + trombi ialini
 - Inoltre il 50% dei casi in microscopia elettronica ha depositi subendoteliali e nel lume capillare **organizzati** con aspetti fibrillari, microtubulari o ad impronta digitale
 - In IF I depositi sono costituiti da catene leggere e pesanti monoclonali, spesso IgGκ + complemento
-



Glomerulonefrite crioglobulina-relata con corta substruttura fibrillare nei depositi subendoteliali

Table 2 | Main clinical, pathological, and immunological characteristics of glomerular disorders with organized Ig deposits in MGRS

Glomerular disease	Renal symptoms	Light microscopic findings	IF findings (Ig type)	Ultrastructural findings	Extra-renal involvement	Identification of an M-protein	Hematological and immunological characteristics
<i>AL amyloidosis</i> <i>AH amyloidosis</i> <i>AHL amyloidosis</i>	Proteinuria, NS CKD Hypertension and hematuria uncommon	Congo-red-positive mesangial and CW deposits (dichroism + birefringence under polarized light) Vascular and tubulo interstitial involvement common	AL: LC deposits, mostly lambda AH: HC deposits ($\gamma 1$, or $\gamma 4$, or α), with first constant domain (CH1) deletion AHL: LC and HC deposits, mostly $\gamma + \lambda$ or $\alpha + \kappa$	Randomly arranged unbranched fibrils 7–14 nm in diameter	Frequent: heart, liver, peripheral nerve	Serum EP/immunofixation: 66-80% in AL, 88% in AH/AHL -Urine EP/immunofixation: 67% in AL, 80% in AH/AHL -FLC: 76-88% in AL, 82% in AH/AHL	MGRS Symptomatic MM uncommon WM ^a
<i>ITGN/GOMMID</i>	Proteinuria, NS CKD Microhematuria Hypertension	Mesangial GN with membranous features MPGN Interstitial tumoral infiltrate common (CLL)	Granular/smudgy deposits in mesangium and CW (pred. subepithelial) Monotypic IgG deposits (IgG1 > IgG2 > IgG3) ($\kappa > \lambda$) C3, C4, C1q deposits	Parallely arranged microtubules 10–60 nm, with hollow core	Uncommon (peripheral nerve, skin)	Serum EP/immunofixation: 35–67% Urine EP/immunofixation: 21–53% -FLC: 20%	CLL (common) B-cell lymphoma MGRS MM uncommon Hypocomp. ~30%
<i>Type I cryoglobulinemic GN</i>	Proteinuria, NS CKD Microhematuria Hypertension Possible nephritic syndrome, AKI, anuria	MPGN Endocapillary GN Glomerular thrombi common Intrarenal vasculitis occasional	Granular deposits in mesangium, CW (pred. sub-endothelial), vascular walls Glomerular thrombi Monotypic IgG, IgM, or IgA ($\kappa > \lambda$) - C3, C4, C1q deposits	Microtubules 10 to 90 nm Extra + intracellular crystals (crystal-cryoglobulinemia)	Frequent: skin, peripheral nerve, joints	Serum EP/immunofixation: 76% Urine EP/immunofixation: UN FLC: UN	MGRS MM B-cell lymphoma WM ^a Hypocomp. common

Abbreviations: AH, immunoglobulin heavy chain; AHL, immunoglobulin heavy and light chain; AL, immunoglobulin light chain; AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CW, glomerular capillary walls; EP, electrophoresis; FLC, serum-free light chain assay; GN, glomerulonephritis; GOMMID, glomerulonephritis with organized microtubular immunoglobulin deposits; HC, immunoglobulin heavy chains; Hypocomp., hypocomplementemia; IF, immunofluorescence; Ig, immunoglobulin; ITGN, immunotactoid glomerulonephritis; LC, immunoglobulin light chains; MM, multiple myeloma; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; NS, nephrotic syndrome; Pred., predominantly; UN, unknown; WM, Waldenström's macroglobulinemia.

^aIn patients with IgM monoclonal gammopathy.

Forme a depositi organizzati

1. Fibrille

- Amilodosi AL, AHL, AH
- GN fibrillare

2. Microtubuli

- GN immunotattoide/GN a depositi organizzati microtubulari di Ig monoclonali
- Crioglobulinemia tipo I

3. Cristalli o inclusi

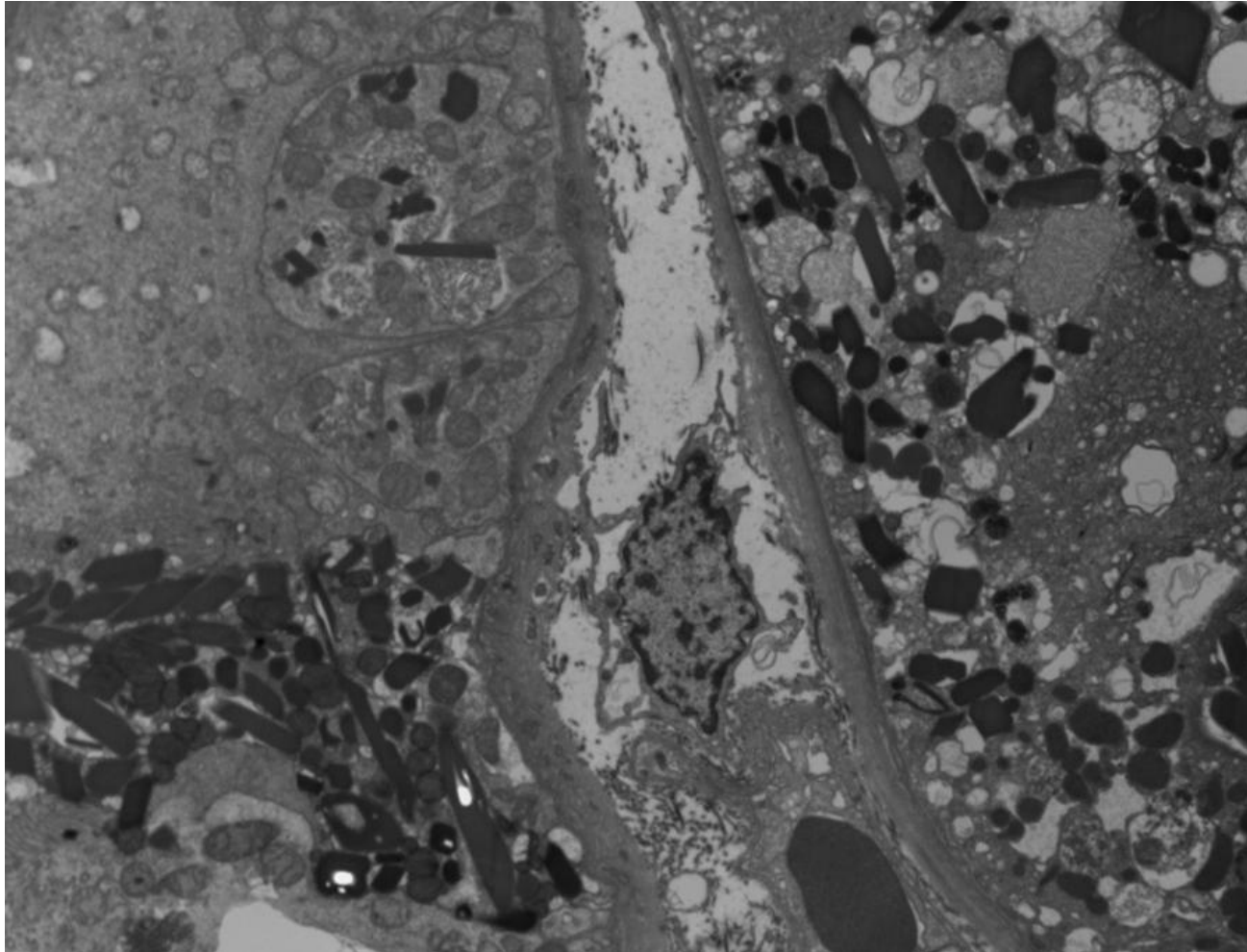
- Tubulopatia prossimale da catene leggere (Sindrome di Fanconi)
 - Istiocitosi con depositi cristalliformi
-

Forme a depositi organizzati di cristalli o inclusi

Tubulopatia prossimale da catene leggere

Anche denominata Sindrome di Fanconi acquisita da catene leggere monoclonali

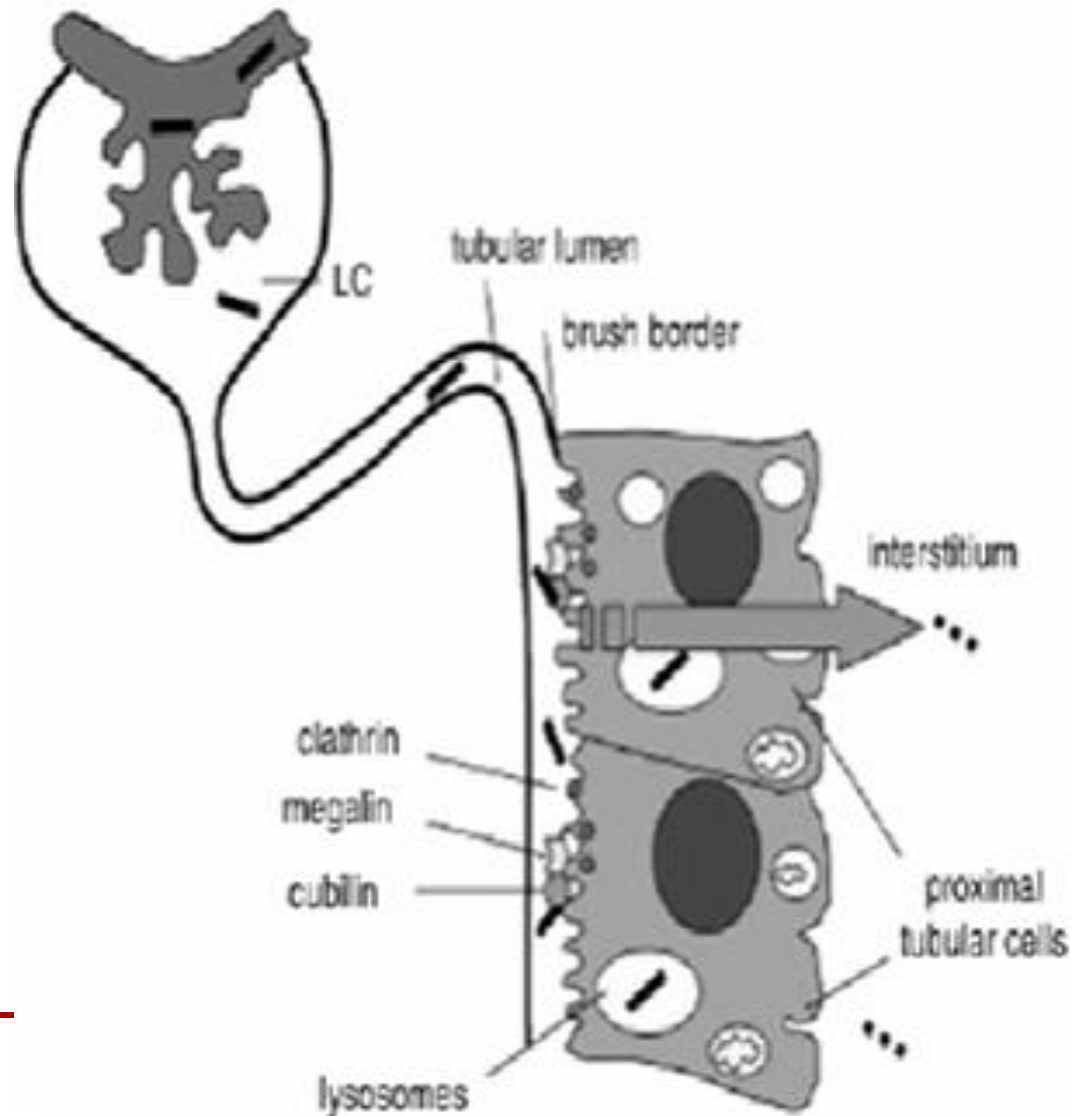
- ✓ Inclusioni citoplasmatiche nelle cellule del tubulo prossimale con positività per catene k per lo più (ristrette al sottogruppo Yk₁)
 - ✓ In M.E. evidenza di cristalli che appaiono aghiformi, rettangolari o romboidali
 - ✓ In I.F. si rileva per lo più positività per catene k. Glomeruli normali. Tubuli con atrofia, fibrosi interstiziale
 - ✓ Presentazione clinica: insufficienza renale, sindrome di Fanconi completa o parziale, proteinuria prevalentemente tubulare.
 - ✓ Variante patologica: forma senza cristalli, caratterizzata da lisosomi dismorfici molto grandi, che comprendono catene leggere senza formazione di cristalli. Molto rara, diagnosi difficile, rischio di confusione con i normali aspetti catabolici delle catene leggere nel tubulo prossimale
-



Cristalli con forme geometriche nel tubulo prossimale

IL RENE, FULCRO DELL'ELIMINAZIONE DELLE CATENE LEGGERE

- Sul brush border è presente un sistema di riassorbimento e catabolismo: il complesso **CUBILINA/MEGALINA**
 - **CUBILINA /MEGALINA** lega le FLC e con la CLATRINA le trasporta all'interno della cellula tubulare
 - Successiva degradazione lisosomiale
 - Iperafflusso: le FLC arrivano al tubulo distale; inducono inoltre eccessivo rilascio di enzimi prossimali con danno cellulare
-



IL DANNO TUBULARE DA PARAPROTEINE

SINDROME DI FANCONI

FLC (K PREVALENTI) CON ALTERAZIONE DELLA STRUTTURA PRIMARIA (RESIDUI IDROFOBICI REGIONE IPERVARIABLE CDR1)

AGGREGAZIONE E PRECIPITAZIONE INTRACELLULARE TUBULO PROSSIMALE

FORMAZIONE DI CRISTALLI INTRACITOPLASMATICI

RIDOTTA ATTIVITA' Na-K ATPasi
PERDITA DI MICROVILLI

APOPTOSI
NECROSI CELLULARE

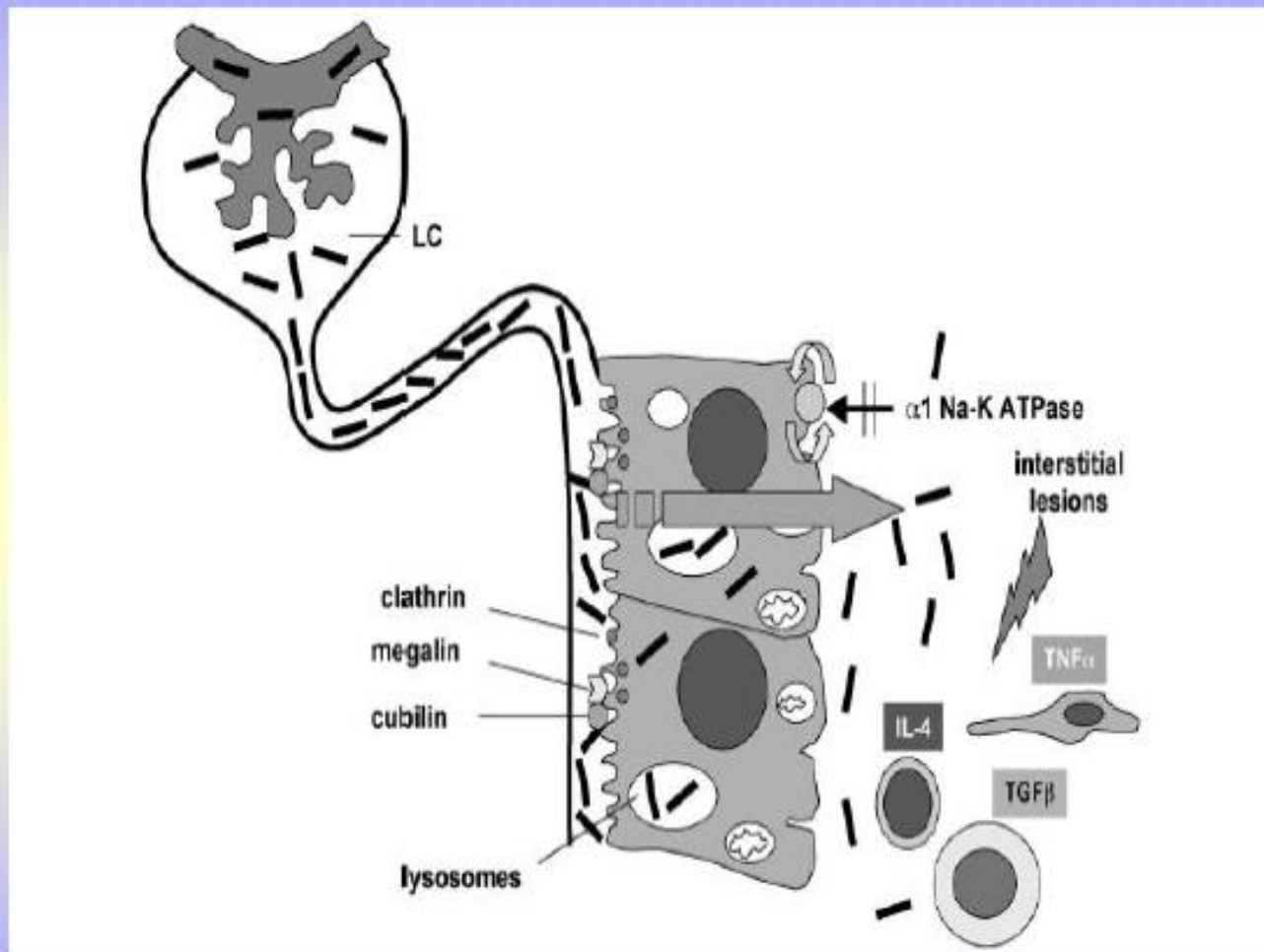
BLOCCO FUNZIONALE DELLA
CELLULA TUBULARE
PROSSIMALE

AUMENTATA PRODUZIONE IL6-IL8
TNF α

RICHIAMO MACROFAGI E LINFOCITI
AUMENTO TGF β
DEPOSIZIONE PROTEINE

FIBROSI ED ATROFIA INTERSTIZIALE

RENAL DAMAGE MECHANISM IN FANCONI SYNDROME



Forme a depositi organizzati

1. Fibrille

- Amilodosi AL, AHL, AH
- GN fibrillare

2. Microtubuli

- GN immunotattoide/GN a depositi organizzati microtubulari di Ig monoclonali
- Crioglobulinemia tipo I

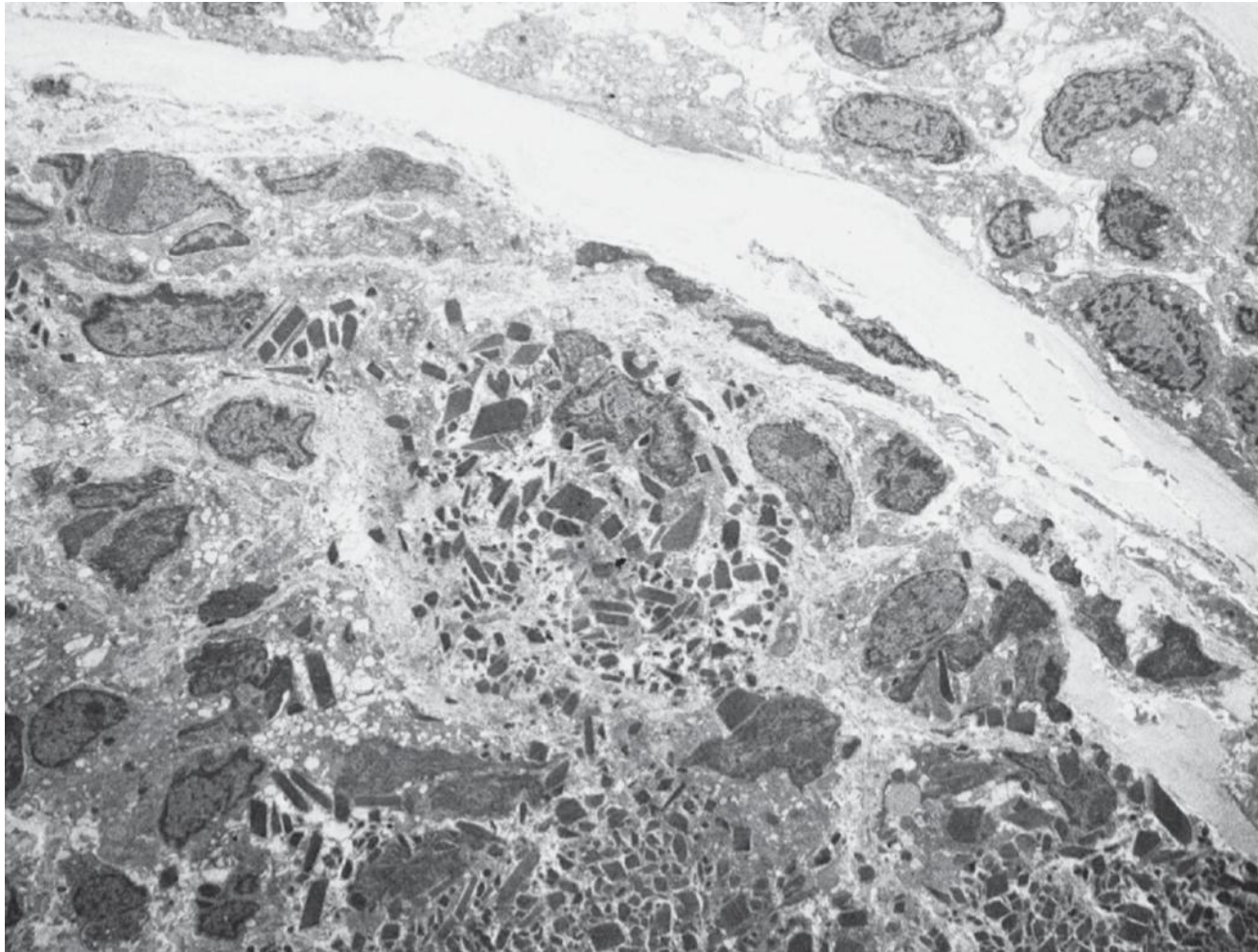
3. Cristalli o inclusi

- Tubulopatia prossimale da catene leggere (Sindrome di Fanconi)
 - Istiocitosi con depositi cristalliformi
-

Forme a depositi organizzati di cristalli o inclusi

Crystal-storing Histiocytosis

- ✓ Rara
 - ✓ Coinvolge soprattutto il midollo osseo, ma anche molte sedi extramidollari con rene, grasso perirenale, polmoni, cornea
 - ✓ Riscontro di inclusioni cristalline intracitoplasmatiche in istiociti interstiziali e occasionalmente in cellule del tubulo prossimale e podociti
 - ✓ All'I.F. IgG monoclonali spesso k
 - ✓ Quasi sempre in mieloma e malattie linfoproliferative, molto raramente nella M.G.R.S.
 - ✓ Manifestazioni: proteinuria fino alla sindrome nefrosica, insufficienza renale
 - ✓ Terapia non codificata per le forme correlate a M.G.R.S.: proposto steroide + chemioterapia da modulare sulla base della funzione renale (Ferland et al, Blood 2013)
-



Numerosi cristalli di catene leggere a forma di asta, ago, o rombo, nel citoplasma di istiociti infiltrati nell'interstizio

Table 1 | Main clinical, pathological, and immunological characteristics of tubular disorders in MGRS

Tubular disorder	Renal symptoms	Light microscopic findings	IF findings (Ig type)	Ultrastructural findings	Extrarenal involvement	Hematological disease
<i>Light chain Fanconi syndrome</i>	Proximal tubule dysfunction ^a Slowly progressive CKD	PTC atrophy and dedifferentiation Intra-cytoplasmic inclusions	PTC LC inclusions Almost always kappa: Vκ1, or Vκ3 (rare)	Crystals (rhomboid) within PTC lysosomes or free in the cytoplasm	Bone (osteomalacia)	MGRS Symptomatic MM and WM uncommon
<i>Proximal tubulopathy without crystals</i>	Tubular proteinuria ± progressive CKD	PTC atrophy and dedifferentiation PTC cytoplasmic swelling	PTC LC staining Lambda or kappa	Amorphous granular accumulations of LCs Increased lysosomes with a mottled appearance	None	MGRS MM
<i>Crystal-storing histiocytosis</i>	Proximal tubule dysfunction CKD	Histiocytes with crystalline inclusions (pseudo-pseudo Gaucher cells) in the interstitium and perirenal fat PTC atrophy and dedifferentiation	PTC LC inclusions Mostly kappa :Vκ1 or Vκ3	Crystals (needle-shaped) within histiocytes and occasionally in PTC and glomerular cells	Bone marrow, liver, spleen, LN, lung, skin, cornea	MGRS MM LPL

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; IF, immunofluorescence; LC, immunoglobulin light chains; LN, lymph nodes; LPL, lymphoplasmacytic lymphoma; MGRS, monoclonal gammopathy of renal significance; MM, multiple myeloma; PTC, proximal tubular cells; WM, Waldenström's macroglobulinemia.

^aMost common symptoms: hypouricemia, hypophosphatemia, normoglycemic glycosuria, generalized aminoaciduria, low-molecular weight proteinuria, and proximal (type 2) renal tubular acidosis.

Forme a depositi organizzati

Riflessioni conclusive

- ✓ Viene posto l'accento sul ruolo del danno renale associato alle gammopatie monoclonali che acquistano un significato di maggiore patogenicità
- ✓ La disponibilità delle nuove terapie ha consentito di applicare questi concetti di trattamento anche a forme «orfane»
- ✓ L'amiloidosi ha aperto la strada all'utilizzo delle terapie aggressive anche per i cloni minimi
- ✓ Storicamente la nefrologia ha sapientemente acquisito, modificato ed applicato terapie appannaggio di specialità diverse
- ✓ Forse anche per le forme a depositi organizzati (amiloide esclusa) verrà il momento di rivedere le terapie proposte per ridurre al minimo i rischi di tossicità

Rischio di sopravvivenza!
